

POWERED BY **Dialog****Dialog eLink:** [Order File History](#)**Hair growth promoting compsn. - contains minoxidil soln. and solvent for human sebum****Patent Assignee:** HATZENBUHLER D A; UPJOHN CO**Inventors:** BROWNE J E; HATZENBUHL D A; HATZENBUHLER D A; PENA L E**Patent Family (11 patents, 18 countries)**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1988001502	A	19880310	WO 1987US2168	A	19870902	198811	B
AU 198779617	A	19880324				198825	E
NO 198801893	A	19880718				198834	E
DK 198802415	A	19880504				198844	E
EP 315648	A	19890517	EP 1987905890	A	19870902	198920	E
FI 198901043	A	19890303				198940	E
JP 1503784	W	19891221	JP 1987505492	A	19870902	199006	E
EP 315648	B	19920401	EP 1987905890	A	19870902	199214	E
DE 3778027	G	19920507				199220	E
NO 173685	B	19931011	WO 1987US2168	A	19870902	199346	E
			NO 19881893	A	19880429		
FI 91933	B	19940531	WO 1987US2168	A	19870902	199424	E
			FI 19891043	A	19890303		

**Priority Application Number (Number Kind Date):** US 1986904146 A 19860905**Patent Details**

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes
WO 1988001502	A	EN	12	0	
National Designated States,Original	AU DK FI JP KR NO US				
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE				
EP 315648	A	EN			
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE				

EP 315648	B	EN	8
Regional Designated States, Original	AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE		
NO 173685	B	NO	PCT Application WO 1987US2168
			Previously issued patent NO 8801893
FI 91933	B	FI	PCT Application WO 1987US2168
			Previously issued patent FI 8901043

**Alerting Abstract:** WO A

Topical hair growth compsn. comprises (a) minoxidil (I), (b) a solvent for (I), (c) a non-polar solvent to bring the polarity of the compsn. to about the same as human sebum and (d) a cosolvent having a polarity between that of solvents (b) and (c) which enhances the delivery of (I) through the stratum corneum yet in an amt. which does not cause irritation.

The solvent for (I) is propylene glycol, the cosolvent is a mixt. of oleyl alcohol and isopropanol and the non-polar cosolvent is a volatile silicone oil.

USE - The compsn. stimulates hair growth.

**International Classification (Additional/Secondary):** A61K-007/06**International Patent Classification**

IPC	Level	Value	Position	Status	Version
A61K-0008/00	A	I	F	R	20060101
A61K-0008/34	A	I	L	R	20060101
A61K-0008/49	A	I		R	20060101
A61K-0008/89	A	I	L	R	20060101
A61K-0008/891	A	I	L	R	20060101
A61Q-0005/00	A	I	L	R	20060101
A61Q-0007/00	A	I		R	20060101
A61K-0008/00	C	I	F	R	20060101

A61K-0008/30	C	I		R	20060101
A61K-0008/72	C	I	L	R	20060101
A61Q-0005/00	C	I	L	R	20060101
A61Q-0007/00	C	I		R	20060101

### Original Publication Data by Authority

#### Australia

Publication Number: AU 198779617 A (Update 198825 E)

Publication Date: 19880324

Language: EN

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

#### Germany

Publication Number: DE 3778027 G (Update 199220 E)

Publication Date: 19920507

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Language: DE

Priority: US 1986904146 A 19860905

Original IPC: A61K-7/06(B)

Current IPC: A61K-7/06(B)

#### Denmark

Publication Number: DK 198802415 A (Update 198844 E)

Publication Date: 19880504

Language: DA

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

#### European Patent Office

Publication Number: EP 315648 A (Update 198920 E)

Publication Date: 19890517

**\*\*SEBUM LOSENDE, NICHT WASSRIGE MINOXIDIL-FORMULIERUNG SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION COMPOSITION DE MINOXYDILE NON AQUEUSE DE DISSOLUTION DU SEBUM\*\***

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, US

Inventor: HATZENBUHLER, Douglas, A., 2726 Bronson Circle, Kalamazoo, MI 49008, US  
BROWNE, Jeffrey, Edward, 7504 Thrasher Lane, Kalamazoo, MI 49002, US  
PENA, Lorraine, Elisabeth, 1804 Cambridge Drive, Kalamazoo, MI 49001, US  
Agent: Perry, Robert Edward et al, GILL JENNINGS EVERY 53-64 Chancery Lane, London WC2A 1HN, GB

Language: EN

Application: EP 1987905890 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,A,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: Novel topical formulations of minoxidil comprising minoxidil; a solvent for minoxidil; a non-polar solvent which renders the formulation approximately the same polarity as human sebum; and a cosolvent which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum. [EP 315648 B (Update 199214 E)]

Publication Date: 19920401

**\*\*SEBUM LOSEND, NICHT-WASSRIGE MINOXIDIL-FORMULIERUNG SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION COMPOSITION DE MINOXYDILE NON AQUEUSE DE DISSOLUTION DU SEBUM\*\***

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, US (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER, Douglas, A., 2726 Bronson Circle, Kalamazoo, MI 49008, US

BROWNE, Jeffrey, Edward, 7504 Thrasher Lane, Kalamazoo, MI 49002, US  
PENA, Lorraine, Elisabeth, 1804 Cambridge Drive, Kalamazoo, MI 49001, US

Agent: Perry, Robert Edward et al, GILL JENNINGS EVERY 53-64 Chancery Lane, London WC2A 1HN, GB

Language: EN (8 pages)

Application: EP 1987905890 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (Regional Original) AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Claim: 1. Nicht-wässrige, nicht-Haut-irritierende, topische Haarwachstumszusammensetzung, welche einen Hildebrand-Löslichkeitskoeffizienten von 7 bis 8 aufweist und welche (a) Minoxidil; (b) ein Loesungsmittel, welches Minoxidil lösen kann; (c) ein Silikonöl, welches einen Hildebrand-Löslichkeitskoeffizienten von 6 bis 14 aufweist, und \* (d) ein Koloesungsmittel, welches eine Polarität besitzt, welche zwischen jener des Loesungsmittels und jener des Silikonöls liegt und welche die Abgabe von Minoxidil durch die Hornhautschicht beschleunigt, enthaltend. 1. A non-aqueous, non-skin-irritative topical hair growth composition which has a Hildebrand solubility coefficient of 7 to 8, and which comprises: (a) minoxidil; (b) a solvent capable of dissolving minoxidil; (c) a silicone oil

having a Hildebrand solubility coefficient of 6 to 14; and \* (d) a cosolvent having a polarity between that of the solvent and the silicone oil, and which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum.

### **Finland**

Publication Number: FI 198901043 A (Update 198940 E)

Publication Date: 19890303

Language: FI

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)FI 91933 B (Update 199424 E)

Publication Date: 19940531

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER D A BROWNE J E PENA L E

Language: FI

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (PCT Application) FI 19891043 A 19890303 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Related Publication: FI 8901043 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)

Current IPC: A61K-8/00(R,A,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891

(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00

(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00

(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

### **Japan**

Publication Number: JP 1503784 W (Update 199006 E)

Publication Date: 19891221

Language: JA

Application: JP 1987505492 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

### **Norway**

Publication Number: NO 173685 B (Update 199346 E)

Publication Date: 19931011

Assignee: UPJOHN CO (UPJO)

Inventor: HATZENBUHLER D A BROWNE J E PENA L E

Language: NO

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (PCT Application) NO 19881893 A 19880429 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Related Publication: NO 8801893 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A)

Current IPC: A61K-8/00(R,A,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) [NO 198801893 A (Update 198834 E)]  
Publication Date: 19880718

Language: NO

Priority: US 1986904146 A 19860905

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

## WIPO

Publication Number: WO 1988001502 A (Update 198811 B)

Publication Date: 19880310

**\*\*SEBUM-DISSOLVING NONAQUEOUS MINOXIDIL FORMULATION\*\***

Assignee: THE UPJOHN COMPANY, US (UPJO) HATZENBUHLER D A (HATZ-I)

Inventor: HATZENBUHLER, DOUGLAS, A., US BROWNE, JEFFREY, EDWARD, US PENA, LORRAINE, ELISABETH, US

Language: EN (12 pages, 0 drawings)

Application: WO 1987US2168 A 19870902 (Local application)

Priority: US 1986904146 A 19860905

Designated States: (National Original) AU DK FI JP KR NO US (Regional Original) AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

Original IPC: A61K-7/06

Current IPC: A61K-8/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,F) A61K-8/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,F) A61K-8/30(R,I,M,EP,20060101,20051008,C) A61K-8/34  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/49(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61K-8/72  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61K-8/89(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61K-8/891  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00(R,I,M,JP,20060101,20060310,A,L) A61Q-5/00  
(R,I,M,JP,20060101,20060310,C,L) A61Q-7/00(R,I,M,EP,20060101,20051008,A) A61Q-7/00  
(R,I,M,EP,20060101,20051008,C)

Original Abstract: Novel topical formulations of minoxidil comprising minoxidil; a solvent for minoxidil; a non-polar solvent which renders the formulation approximately the same polarity as human sebum; and a cosolvent which enhances the delivery of minoxidil through the stratum corneum.

Derwent World Patents Index

© 2008 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4618544

⑫ 公表特許公報(A)

平1-503784

⑬ 公表 平成1年(1989)12月21日

⑭ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 7/06

識別記号 庁内整理番号  
8314-4C

審査請求 未請求  
予備審査請求 有 部門(区分) 3(2)

(全6頁)

⑮ 発明の名称 皮膚を溶解する非水性ミノキシジル処方

⑯ 特 願 昭62-505492  
⑰ 出 願 昭62(1987)9月2日

⑱ 翻訳文提出日 平1(1989)2月3日  
⑲ 国 際 出 願 PCT/US87/02168  
⑳ 国際公開番号 WO88/01502  
㉑ 国際公開日 昭63(1988)3月10日

優先権主張 ⑳ 1986年9月5日 ⑳ 米国(US) ⑳ 904,146

㉒ 発 明 者 ハツツエンブーラー、ダグラ アメリカ合衆国ミシガン州49008、カラマズー、ブロンソン・サー  
ス・エイ クル2728番  
㉓ 発 明 者 ブラウン、ジェフリー・エドワ アメリカ合衆国ミシガン州49002、カラマズー、スラツシャー・レ  
ード ーン7504番  
㉔ 出 願 人 ジ・アツブジョン・カンパニー アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ヘンリエツタ・ス  
トリート301番

㉕ 代 理 人 弁理士 青山 蓑 外1名  
㉖ 指 定 国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C H(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特許), G B  
(広域特許), I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), N O, S E(広域特許), U S

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

コールが約5〜約20容量%v/vであり、およびイソプロパノール

が約15〜約27容量%である請求項2記載の組成物。

1. (a) ミノキシジル:

(b) ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c) 全処方物の極性をヒト皮膚とほぼ同じとする非極性溶媒;

および

(d) 角質層を透過してのミノキシジルの移動を促進するミノ

キシジルを溶解できる該溶媒および該非極性溶媒の極性の中間の極性を有する共溶媒よりなり、該共溶媒が皮膚刺激をひき起こすに至らない量であることを特徴とする局所用毛髪成長促進剤。

2. ミノキシジルを溶解できる該溶媒がプロピレングリコールで

あり、該共溶媒がオレイルアルコールおよびイソプロパノールの混合物であって、該非極性共溶媒が揮発性シリコン油である請求項1記載の組成物。

3. ミノキシジル濃度が約1.0〜約2.5%容量%であり、プロピレングリコールが約12〜約25%容量%であり、オレイルアル

4. 以下の割合を有する処方:

	プロピレン	オレイル	イソプロ	揮発性
組成	グリコール	アルコール	パノール	シリコン
(a)	2.5	1.5	2.7	3.3
(b)	1.5	7.5	2.5	52.3
(c)	1.2	5	2.5	5.7

よりなる群から選択される請求項3記載の組成物。

5. 以下の割合を有する処方:

処方	濃度 プロピレン グリコール	濃度 オレイル アルコール	濃度 DC344 シリコン油	他の組成
1	25%	15%	10%	0
2	10%	30%	10%	0
3	20%	20%	60%	0
4	25%	15%	15%	0
5	22.5%	22.5%	15%	0

6	15%	25%	60%	0
7	20%	21%	30%	0
8	25%	15%	60%	0
9	25%	26%	55%	0
10	15%	30%	45%	10% Pro-10*
11	12.5%	25%	57.5%	5% Pro-10*
12	25%	10%	65%	0
13	15%	7.5%	17.5%	0

\*Pro-10=実定性を改良するために最初のエマルジョンに添加し

たプロセチル(proctyl)-10(プロピレンセチルエーテル)界面活性剤;

よりなる群から選択される請求項2記載の組成物。

炭酸を溶解する非水性ミノキシジル処方

## 記載

本願は新規な物(Composition of matter)を提供するものである。さらに詳しくは、本願は公知医薬品の新しい処方を提供するものである。さらに詳しく述べれば、本願は炭酸、毛髪を包む油を溶解するミノキシジルを含有する局所用組成物を提供し、外傷皮膚病、角質層に浸透させる方法を提供するものである。

ミノキシジルはよく知られた医薬化合物である。それは高血圧の治療用ロニテン(LONITEN<sup>®</sup>)錠中の活性成分としてジ・アップジョン(The Upjohn)社により販売されている。それは、また、発汗の治療のための局所用組成物としても有用である。この目的のための本化合物の製造および使用は米国特許第4139619号および第4596812号に記載されている。この化合物は塗布、発汗の程度、投与量、および局所用組成物の性質に応じて毛髪成長を

めについて種々の程度の効果を生ずる。現在、局所用ミノキシジルはポリエチレングリコール、エタノールおよび水を含有する組成物で投与される。

## 特許の開示

米国特許第4139619号は軟膏、ローション、ペースト、ゼリー、スプレー、およびエアロゾルより選択される剤型を含有する局所用ミノキシジル組成物を開示している。また、米国特許第4596812号はミノキシジルの局所用組成物を開示している。クーパー(Cooper)、ジャーナル・オブ・ファルマシューティカル・サイエンス(J. Pharm. Sci.), 73:1153(1984)はある種の医薬化合物の皮膚輸送を記載している。

## 発明の要約

本発明は特に:

(1)(a)ミノキシジル;

(b)ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c)処方物をヒト皮膚とほとんど同じ極性とする非極性溶媒;

および

(d)角質層を透ってのミノキシジルの移動を促進するミノキシジルを溶解できる該溶媒および該非極性溶媒の中間の極性を有する共溶媒よりなり、該共溶媒が炭酸を刺激するに至らない量であることを特徴とする局所用毛髪成長組成物を提供するものである。

かくして、本発明は改良された効果を生ずる非水性局所用ミノキシジル処方を提供するものである。

ミノキシジルとは米国特許第4139619号、および第4596812号に記載されている如く、2,4-ビス(1-ジギンアミン、6-(1-ビペリジル)-3-オキシド、同族体ならびにその塩を意味し、該特許をここに参照のために挙げる。

ミノキシジルについての適当な溶媒はプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール200(PEG200)、ポリエチレングリコール400(PEG400)、イソプロパノール、エタノール、メタノール、1,5-ペンタングリコール、1,2,6-トリヒドロキシヘキサン、1,7-ヘプタングリコール、1,



4 ブタンジオールおよびN-メチルピロリドンならびに類縁化合物を包含する(例えば、ジャーナル・オブ・ファルマシー・アンド・ファルマコロジー(J. Pharm. Pharmacol.)), 3 7: 2 9 8 ~ 3 0 4 (1 9 8 5)参照)。

適当な非極性溶媒は以下の揮発性シリコン油:ダウ・コーニング(Dow Corning) - 3 4 4 液体:ダウ・コーニング(Dow Corning) - 3 4 5 液体:ユニオン・カーバイド(Union Carbide) - V. S. 7 2 0 7:ユニオン・カーバイド(Union Carbide) - V. S. 7 1 5 8:およびユニオン・カーバイド(Union Carbide) - V. S. 7 3 4 9、ならびに以下の不揮発性(もしくは低揮発性)シリコン油:ダウ・コーニング(Dow Corning) - 各種粘度の 2 0 0 液体:およびユニオン・カーバイド(Union Carbide) - 各種粘度の L-4 5 液体の如きシリコン油を包含する。

適当な共溶媒/浸透促進剤はブタノール、ヘキサノール、オクタノール、デカノール、ドデカノールおよびオレイルアルコールの如きアルコール:イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、トリ

メチルオレイルアルコールによって生じた毒性をいくぶん減少させる。エタノールをこれらのピヒクル用の化学的「真」がより少ない共溶媒として用いることもできるが、エタノールはイソプロパノールよりも高い濃度 5 ~ 1 0 % で存在させなければならず、得られたピヒクルは皮層を可溶化するのに開程度に効果的ではない。

皮層は毛嚢に存在する皮脂から分泌される比較的非極性物質である。毛髪成長を刺激するには、局所用ミノキシジル処方皮層に命中させるのが望ましい。ヒト皮脂と浸和性の本組成物はこの目的を達成する。

ヒルデブランド(Hildebrand)溶解係数(H S C)(バウデン(Vaughn)、ジャーナル・オブ・ザ・ソサエティ・オブ・コズメティック・ケミスト(J. Soc. Cosmet. Chem.)), 3 6: 3 1 9 ~ 3 3 3 (9月/8月 1 9 8 5)参照)を用いて、非極性皮層溶媒とより極性のミノキシジル溶媒との中間のヒルデブランド溶解係数を有する皮層透過剤と組み合わせ(すなわち、非極性)ヒルデブランド溶解係数の皮層可溶化剤を用いる浸和性ピヒクルを特徴づける。

エチルアミン、トリエタノールアミンおよびエチレンジアミンの如きアミン;オレイン酸、リノール酸およびリノレン酸の如きカルボン酸;セバチン酸トリブチル、フタル酸トリブチル、安息香酸トリブチル;カプロン酸ニチルの如きエステル;ならびにアゾン(A Z O N E<sup>®</sup>)、Nメチルピロリドン、胆汁酸および炭素の如き他のものを包含する。オレイルアルコールが好ましい共溶媒である。

成分の混和性を補助するには、好ましくはミノキシジル溶媒および非極性溶媒オレイルアルコールとの中間の極性を有する共溶媒に対してさらに共溶媒を添加する。かくして、オレイルアルコール、好ましい浸透促進剤および共溶媒については、イソプロパノールが揮発性シリコン(例えば、ダウ・コーニング(Dow Corning) 3 4 4 液体)との混和性溶媒を作る好ましい追加共溶媒である。イソプロパノールは 1 6 ~ 2 7 度の範囲で用い、述べてすべての混合物の単一相溶液を作る。これらの処方においてはイソプロパノールの添加的に用いられていたよりも少量のオレイルアルコールを混和性溶液を作るのに用いる必要があるので、イソプロパノールの揮発

得られたピヒクルはヒト皮膚に近いヒルデブランド溶解係数を有し、頭皮上の全量皮層を完全に可溶化できる。現在用いられているミノキシジル用のより極性のピヒクルはこの量の皮層を可溶化できない。

合成(もしくは人工)皮脂の組成物に基づき、皮層についてのヒルデブランド(H S C)溶解係数は約 7 または 8 cal<sup>†</sup> cm<sup>-3</sup> である。ミノキシジルは 1 4 の H S C を有するプロピレンジリコールにおいて最高の溶解性を示す。浸和性(2 種またはそれ以上の液体をすべての割合で混合する能力)は典型的には 2 単位の違いが存在する場合にこの尺度で示される。従って、ピヒクルの H S C を純プロピレンジリコールの H S C から低下させて皮層の 2 とするためには、皮層の H S C よりも小さい H S C を有する溶媒を選択しなければならない。最も適当な溶媒の 1 つは約 5. 8 ~ 5. 9 の H S C を有する揮発性シリコン油である。シリコン油は純プロピレンジリコールとは混和しないので、二者を浸和性とするには共溶媒を加える必要がある。この共溶媒は 8 および 1 4 間の H S V のみを有することができ、中間点(約 1 0)では最小量の共溶媒を必要とし、かくして好ま

しい。

先行技術的方(例えば、プロピレングリコール/エタノール/水)

においてはミノキシジルは皮膚を通じて十分に吸収されない。かくして、皮膚透過を促進しならびにシリコン油とプロピレングリコールとを混合可能とするピヒタル成分の添加が望ましい。最も好ましいのは9.8のHSGを有するオレイルアルコールである。第一相(すなわち、溶液)処方とこれらの物質から調製することができる。従前のミノキシジル法は頭皮上の報告された量の皮脂を溶解させないが、このピヒタルは皮膚上の皮脂量を完全に可溶化できる。

皮膚透過の目的では、処方においてより少量のオレイルアルコールを有するのが望ましい(例えば、プロピレングリコールに対するオレイルアルコールの割合が約1:1)。しかし、1:1の割合においては該処方では溶和性でない。(1:1オレイルアルコール:プロピレングリコールにおける)第一相は、いくらかの不揮発性シリコン油(例えば、ドウ・コーニング(Dow Corning)200重油)および界面活性剤(例えば、ユニオン・カーバイド(Union Carbide)

局所用ミノキシジル組成物の使用は通常の投量の患者および皮膚病学者によく知られている。また、この使用は米国特許第4139819号および第4598812号に記載されており、参照のためここに挙げる。

#### 好ましい具体例の記載

本発明は以下の実施例によってさらに十分に理解されるであろう。

#### 実施例1

以下の方法により以下の処方を調製する。

#### 方法

(工程1)プロピレングリコールを計量し、適当な容器に加える。(工程2)水浴を用いてプロピレングリコールを50°～58°まで加熱し、温度が要求される範囲に達したら10～15分間加熱する。(工程3)ミノキシジルを計量し、急速に混合しながら加熱したプロピレングリコールにゆっくり添加する。ミノキシジルが完全に溶解するまで混合を続ける(約30～40分間)。水浴を用いて温度を52°～58°に維持する。(工程4)ミノキシジループロピレン

シルウェット(SILWET)77)を添加することによって調製できる。

さらに、高濃度のオレイルアルコールは皮膚を刺激する。かくして、全溶液の約10～約40%の濃度のオレイルアルコールが好ましい。かくして、化粧品の特許性については、組成物が適い「感」が少なくなるように約20%以下のオレイルアルコールを用いるのがより好ましい。

成分の好ましい割合は以下のとおりである：

in vitro経皮データに基づき、ミノキシジルの濃度は約1.0%～2.0%とすべきであり；プロピレングリコールの濃度は約1%～2.5%とすべきであり；およびオレイルアルコールの濃度は約6%～20%とすべきである。実施例2により理解される如く、これらのピヒタルは、濃度2%ミノキシジル処方(20%プロピレングリコール/60%エタノール/20%水)と約同程度から約10倍大きい粘度の範囲であるミノキシジルのト皮膚透過レベルをin vitroにて考える。

グリコール溶液を室温まで冷却する(約25°C)。(工程5)オレイルアルコールを計量し、冷却した工程4の溶液に添加し、1分間混合する。(工程6)プロセチル(procetyl)-10を添加する場合は、それは工程5の混合液に添加し、この時点で1分間混合する。(工程7)前記混合物にドウ・コーニング(Dow Corning)344を加え、均一な混合物が得られるまで5～10分間混合する。

#### 処方1 粉砕ミノキシジル(酸和溶液を得るために～90mg/g

プロピレングリコール)

プロピレングリコール	15%
オレイルアルコールUSP	15%
ドウ・コーニング344	70%

(揮発性シリコン油)

#### 処方2 粉砕ミノキシジル(～90mg/gプロピレングリコール)

プロピレングリコール	15%
オレイルアルコールUSP	30%
プロセチル(procetyl)-10(PEG10セチル 10%)	

特表平1-503784(5)

エーテル)

P 5010 セテルエーテル

グウ・コーニング344 4.5%

処方3 粘りミノキシジルUSP(〜90 $\mu$ g/eqプロピレングリコール)

プロピレングリコールUSP 12.5%

オレイルアルコール 2.5%

プロセチル(procetyl)-10 1.0%

グウ・コーニング344 52.5%

実施例2

前記仕様、および当該分野で公知の技術に基づき、本発明のすべての組成物を調製する。3種の代表的なミノキシジルの非水処方方を調製し、以下の如くにそれらの経皮特性が特徴づけられた:

組成成分	組成(重量%)			透皮性
	プロピレン グリコール	オレイル アルコール	JPA シリコン	

べて毛膜中の皮障への薬剤移動において約6倍増加したことを示す。

標準処方方は毛膜内外における量間で実質的に差異を有しない。ヒト

in vivo経皮試験テストは、この組成物について、最小非侵襲経皮

測定を示す。

実施例3

これまでの実施例の方法、および当該分野における公知技術を用いて、以下の組成物を調製する(すべての濃度は重量パーセント(容

量%)である)。

高(〜12 $\times$ )	2.5	1.5	2.7	3.3
中(〜4 $\times$ )	1.5	7.5	2.5	52.5
低(〜1.5 $\times$ )	1.2	6	2.5	5.7

ミノキシジルは陽極化ビヒクルについて1時間経過後皮膚を通過するミノキシジルの測定した最高点(1時間)経過後濃度を同一の皮膚片の一面についての測定した標準参照ミノキシジル(2.0%プロピレングリコール/5.0%エタノール/2.0%水)の最高点ミノキシジル濃度で除した比として定義される。

これらの各処方におけるミノキシジルの重量%は:高濃度について2.3%;中濃度について1.3%;および低濃度ミノキシジルについて1.1%であり、一方参照ミノキシジルは2.0%ミノキシジルを含有する。

マカク個体における薬剤分布のオートラジオグラフィ測定は、2.0%プロピレングリコール、2.0%オレイルアルコール、1.6%イソプロパノール、および4.4%揮発性シリコンを含有する処方方が皮膚への距離が等しい毛量から剥れたところの薬剤含有量に比

表1

非水性ミノキシジル処方

処方	濃度 プロピレン グリコール	濃度 オレイル アルコール	濃度 D C 244 シリコン油	徐の組成
1	25%	25%	50%	0
2	25%	30%	50%	0
3	25%	25%	50%	0
4	25%	25%	55%	0
5	22.5%	22.5%	55%	0
6	15%	25%	60%	0
7	25%	20%	55%	0
8	25%	15%	60%	0
9	25%	20%	55%	0
10	15%	30%	45%	10% Pro-10*
11	12.5%	25%	57.5%	5% Pro-10*
12	25%	10%	65%	0
13	15%	7.5%	77.5%	0

\*Pro-10=安定性を改良するために最初のエマルジョンに添加したプロセチル(procetyl)-10(プロピレンセチルエーテル)界面活性剤。

国際調査報告

IPC/US 87/02168

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC Class. A 61 K 7/06	
2. INDEXING METHOD	
3. SUMMARY OF INVENTION	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
5. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
6. CLAIMS	
7. REFERENCES	
8. OTHER INFORMATION	
9. SUMMARY OF THE INVENTION	
10. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
11. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
12. CLAIMS	
13. REFERENCES	
14. OTHER INFORMATION	
15. SUMMARY OF THE INVENTION	
16. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
17. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
18. CLAIMS	
19. REFERENCES	
20. OTHER INFORMATION	
21. SUMMARY OF THE INVENTION	
22. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
23. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
24. CLAIMS	
25. REFERENCES	
26. OTHER INFORMATION	
27. SUMMARY OF THE INVENTION	
28. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
29. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
30. CLAIMS	
31. REFERENCES	
32. OTHER INFORMATION	
33. SUMMARY OF THE INVENTION	
34. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
35. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
36. CLAIMS	
37. REFERENCES	
38. OTHER INFORMATION	
39. SUMMARY OF THE INVENTION	
40. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
41. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
42. CLAIMS	
43. REFERENCES	
44. OTHER INFORMATION	
45. SUMMARY OF THE INVENTION	
46. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
47. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
48. CLAIMS	
49. REFERENCES	
50. OTHER INFORMATION	
51. SUMMARY OF THE INVENTION	
52. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
53. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
54. CLAIMS	
55. REFERENCES	
56. OTHER INFORMATION	
57. SUMMARY OF THE INVENTION	
58. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
59. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
60. CLAIMS	
61. REFERENCES	
62. OTHER INFORMATION	
63. SUMMARY OF THE INVENTION	
64. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
65. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
66. CLAIMS	
67. REFERENCES	
68. OTHER INFORMATION	
69. SUMMARY OF THE INVENTION	
70. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
71. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
72. CLAIMS	
73. REFERENCES	
74. OTHER INFORMATION	
75. SUMMARY OF THE INVENTION	
76. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
77. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
78. CLAIMS	
79. REFERENCES	
80. OTHER INFORMATION	
81. SUMMARY OF THE INVENTION	
82. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
83. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
84. CLAIMS	
85. REFERENCES	
86. OTHER INFORMATION	
87. SUMMARY OF THE INVENTION	
88. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
89. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
90. CLAIMS	
91. REFERENCES	
92. OTHER INFORMATION	
93. SUMMARY OF THE INVENTION	
94. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
95. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
96. CLAIMS	
97. REFERENCES	
98. OTHER INFORMATION	
99. SUMMARY OF THE INVENTION	
100. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
101. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
102. CLAIMS	
103. REFERENCES	
104. OTHER INFORMATION	
105. SUMMARY OF THE INVENTION	
106. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
107. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
108. CLAIMS	
109. REFERENCES	
110. OTHER INFORMATION	
111. SUMMARY OF THE INVENTION	
112. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
113. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
114. CLAIMS	
115. REFERENCES	
116. OTHER INFORMATION	
117. SUMMARY OF THE INVENTION	
118. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
119. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
120. CLAIMS	
121. REFERENCES	
122. OTHER INFORMATION	
123. SUMMARY OF THE INVENTION	
124. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
125. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
126. CLAIMS	
127. REFERENCES	
128. OTHER INFORMATION	
129. SUMMARY OF THE INVENTION	
130. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
131. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
132. CLAIMS	
133. REFERENCES	
134. OTHER INFORMATION	
135. SUMMARY OF THE INVENTION	
136. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
137. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
138. CLAIMS	
139. REFERENCES	
140. OTHER INFORMATION	
141. SUMMARY OF THE INVENTION	
142. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
143. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
144. CLAIMS	
145. REFERENCES	
146. OTHER INFORMATION	
147. SUMMARY OF THE INVENTION	
148. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
149. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
150. CLAIMS	
151. REFERENCES	
152. OTHER INFORMATION	
153. SUMMARY OF THE INVENTION	
154. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
155. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
156. CLAIMS	
157. REFERENCES	
158. OTHER INFORMATION	
159. SUMMARY OF THE INVENTION	
160. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
161. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
162. CLAIMS	
163. REFERENCES	
164. OTHER INFORMATION	
165. SUMMARY OF THE INVENTION	
166. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
167. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
168. CLAIMS	
169. REFERENCES	
170. OTHER INFORMATION	
171. SUMMARY OF THE INVENTION	
172. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
173. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
174. CLAIMS	
175. REFERENCES	
176. OTHER INFORMATION	
177. SUMMARY OF THE INVENTION	
178. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
179. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
180. CLAIMS	
181. REFERENCES	
182. OTHER INFORMATION	
183. SUMMARY OF THE INVENTION	
184. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
185. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
186. CLAIMS	
187. REFERENCES	
188. OTHER INFORMATION	
189. SUMMARY OF THE INVENTION	
190. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
191. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
192. CLAIMS	
193. REFERENCES	
194. OTHER INFORMATION	
195. SUMMARY OF THE INVENTION	
196. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
197. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION	
198. CLAIMS	
199. REFERENCES	
200. OTHER INFORMATION	

国際調査報告

US 5702168  
SA 16404

This document is the prior art document relating to the patent application filed in the above-mentioned international search report. The document is as published in the European Patent Office (EPO) No. 0111187.

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Priority document ref. in search report	Publication date	Priority basis document(s)	Priority date
VG-A- 8504577	24-10-81	EP-A- 0177181	16-04-86
US-A- 4366812	24-09-81	US-A- 4339618	13-02-79
US-A- 2643375			

For more details about this report see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/85

第1頁の続き

の発明者

ベナ, ローレイン・エリザベス

アメリカ合衆国ミシガン州49001、カラマズー、ケンブリッジ・ド  
ライブ1804番

平成 6. 2. 18 発行  
手続補正書

平成 5年 6月 18日

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定  
による補正の掲載

昭和62年特許願第505492号(特表平 1-  
503784号、平成 1年12月21日発行公表特許  
公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2  
の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int. Cl. <sup>6</sup>	識別 記号	庁内整理番号
A61K 7/06		8615-4C

特許庁長官殿

1. 事件の表示  
昭和62年 特許第 505492号

2. 発明の名称  
皮膚を溶解する非水性ミノキシジル塩

3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
名称 ジ・アップジョン・カンパニー

4. 代理人  
住所 平540 大阪府大阪市中央区城島2丁目1番61号  
ツイン21 1012タワー内 電話 (06) 848-1221  
FAX (06) 848-0361

氏名 弁護士 (5214) 青 山 義

5. 補正命令の日付  
自 局 (審査請求と同時)

6. 補正の対象  
明細書および請求の範囲

7. 補正の内容

(1) 明細書第2頁下から3行~第3頁第5行、「(1) (a).....(中略).....  
組成物」とあるを以下の記載と差し替える。

「(1) (a) ミノキシジル:

(b) ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c) 非極性溶媒; および

(d) 角質層を透過してのミノキシジルの移動を促進するミノキシ  
ジルを溶解できる溶媒および該極性溶媒の中間の極性を有する共溶媒よりなるヒ  
ト皮膚とはほとんど同じ極性を有する非水性で皮膚を刺激しない潤滑剤組成物組成  
物」

(2) 同第4頁5行、第4頁下から7行、第4頁下から4行、第5頁下から  
6行、第7頁下から5~下から4行、第7頁下から4行、第8頁下から3~下か  
ら2行、および第11頁下から5行、各々、「シリコン」とあるを、各々、「シ  
リコン」と補正する。

(3) 同第第12行下から1行、「シリコン」とあるを「シリコン油」と補正  
する。

(4) 同第第15頁5行、「シリコン油」とあるを「シリコン油」と補正す  
る。

(5) 請求の範囲を別紙の通り補正する。

以 上

(別紙) 補正した請求の範囲

1. (a) ミノキシジル;

(b) ミノキシジルを溶解できる溶媒;

(c) 非極性溶媒; および

(d) 角質層を透過してのミノキシジルの移動を促進するミノキシジルを  
溶解できる溶媒および該極性溶媒の中間の極性を有する共溶媒よりなるヒト皮  
膚とはほとんど同じ極性を有する非水性で皮膚を刺激しない潤滑剤組成物組成物。

2. 該非極性溶媒がもしないし14のヒルダブランド溶解剤を有するシリコン  
油である請求項1記載の組成物。

3. ミノキシジルを溶解できる請求項がプロピレングリコールであり、該溶  
媒がオレイルアルコールおよびイソプロパノールの混合物であって、該非極性共  
溶媒が揮発性シリコン油である請求項1記載の組成物。

4. 1~2.5%v/vミノキシジル、1.2~2.5%v/vプロピレングリコール、  
5~20%v/vオレイルアルコール、および5~27%v/vイソプロパノールよ  
りなる請求項3記載の組成物。

5. 該溶媒、共溶媒および非極性溶媒の相対量が以下のもの(%)である  
請求項3記載の組成物。

プロピレ ン	オレイル	イソプロ	揮発性
グリコール	アルコール	パノール	シリコン
25	15	27	33
または、15	7.5	2.5	52.3
12	6	2.5	57

6. 該溶媒、共溶媒、非極性溶媒および所量によるプロピレノセナルエーテル  
界面活性剤の相対量が以下のものである(%)である請求項3記載の組成物。

平成 6. 2. 18 発行

プロピレン	オレイル		
グリコール	アルコール	シリコン油	界面活性剤
25	25	50	0
20	30	50	0
20	20	60	0
20	25	55	0
22.5	22.5	55	0
15	25	60	0
30	20	50	0
25	15	60	0
25	20	55	0
15	30	45	10
12.5	25	57.5	5
または、25	10	65	0
15	7.5	77.5	0